

学位論文の要旨

Population PK modelling and simulation based on fluoxetine
and norfluoxetine concentrations in milk: a milk
concentration-based prediction model

(Fluoxetine , Norfluoxetine の母乳濃度に関する母集団
薬物動態解析：母乳のみの濃度を用いたモデル構築)

Reo Tanoshima

田野島玲大

Department of Pediatrics, Yokohama City University

Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院 発生成育小児医療学教室

(Doctoral Supervisor: Shuichi Ito, Professor)

(指導教員：伊藤 秀一教授)

学位論文の要旨

Population PK modelling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: a milk concentration-based prediction model

(Fluoxetine , Norfluoxetine の母乳濃度に関する母集団薬物動態解析：母乳のみの濃度を用いたモデル構築)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12409/abstract>

背景

母乳が新生児，乳児にとって最良の栄養方法であるという報告は数多く存在する(Ito, 2000). 多くの母親が授乳中に何らかの薬剤を服用しているが，授乳中の乳児に対する薬物の安全性の評価をすることは，症例の少なさから困難を伴うことが多い．母集団薬物動態解析 (population pharmacokinetics; pop PK)は，個々の患者の薬物動態を論じる代わりに薬物濃度を集団としてとらえ，ベイズ推定を用いて集団の平均から個々の患者の薬物動態を予測する手法である．Pop PK は母乳中の薬剤の薬物動態など，特殊集団の薬物動態解析に有用なことがこれまでに示されている．しかしながらこれまで母乳中の薬剤に関する pop PK の報告は血中と母乳中の濃度を使用したものであり，採血という侵襲的な処置を伴うものであった．2011 年にトロント小児病院から選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の一種である fluoxetine (FX)の pop PK モデルが血中と母乳中の濃度を両方用いて構築され論文化された(Panchaud et al., 2011). しかし，その論文では FX の活性代謝産物の norfluoxetine(NFX)の濃度を推定する事が出来なかった．

研究の目的

本研究の目的は，血中濃度を用いず，母乳中の濃度だけで FX の母乳濃度とパラメタの予測をする事，かつ以前に不可能であった NFX の母乳濃度とパラメタの予測をする pop PK のモデルを作成することである．このことにより，より非侵襲的に母乳の薬物濃度の安全性を評価する事が可能となると同時に，代謝産物が活性を持つ他の薬剤への応用が期待される．

対象と方法

本研究では，以前に血中，母乳中双方の濃度を用いて pop PK モデルを構築した 25 人の FX 内服中の母の母乳のみの濃度データを用いた．このデータから母乳中の FX, NFX の濃度を推定する pop PK モデルを作成した．最終モデルの妥当性は，内部データを用い

たりサンプリング法である Bootstrap 法と、内部、外部データを用いた visual predictive check (VPC)法で検討した。最終的に完成したモデルを基に、1000 人の母児ペアの、母乳を介した児への薬物暴露をシミュレーションした。完成したモデルを、以前に論文化された血液と母乳の濃度を比較し、モデルの妥当性を検証した。母乳を通した薬物の暴露を、乳児の体重あたりの薬剤暴露量を、母親の体重あたりの薬剤量と比較した値 [simulated relative infant dose (sRID)]で評価した。

$$\text{sRID} = \frac{\text{乳児が母乳を通して内服した薬剤の体重あたりの薬剤量}}{\text{母親が投与された体重あたりの薬剤量}} \times 100 (\%)$$

全ての解析は、Non-linear Mixed Effective Model (NONMEM) version 7.2 (ICON development solutions)と PLT tools ® (version 4.6.7. “P Less Than”, San Francisco, CA, USA)を用いて行った。

結果

母乳中の FX の経時的な濃度推移は 1 コンパートメントモデルで、NFX は変換係数を用いてモデルを構築できた(Tanoshima et al., 2014)。

モデルの妥当性を評価する Bootstrap, visual predictive check (VPC)では、モデルの妥当性が内部データ、外部データ双方から示された。FX, NFX の sRID はそれぞれ 0.028, 0.029 であった。FX の sRID の 99 パーセンタイル値は 0.083(8.3%)であり、ほとんどの乳児において FX の sRID(つまり暴露量)は安全域とされる 10%以下である事が示された。NFX の乳児の sRID の 99 パーセンタイル値は 0.15 であった。FX と NFX を合計した場合の sRID の 99 パーセンタイルは 23%であった。FX の sRID の予測は、以前に構築された血液と母乳の濃度を用いたモデルの結果と矛盾しないものであった。

考察

今回の研究で、母乳のみの濃度を用いて FX と、その代謝産物である NFX の濃度とパラメタを pop PK で推定する事が出来た。その結果は以前構築したモデルによる結果と適合しており、前回のモデルでは不可能であった NFX を組み込むことができた。この手法は、他の薬剤の母乳への移行を評価する上でも有用である可能性があり、今後のさらなる研究が期待される。

参考文献

Ito S. Drug therapy for breast-feeding women (2000). *N Eng J Med*, 343, 118–126.

Panchaud A, Garcia-Bournissen F, Csajka C, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg EJ, Ito S. (2011) Prediction of infant drug exposure through breastfeeding: population PK modeling and simulation of fluoxetine exposure. *Clin Pharmacol Ther*, 89, 830–836.

Tanoshima R, Garcia Bournissen F, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg EJ, Wallach I, Ito S. (2014) Population PK modeling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: A milk concentration-based prediction model. *Br J Clin Pharmacol*. 78, 918–928.

論文目録

I. 主論文

Tanoshima R, Garcia Bournissen F, Tanigawara Y, Kristensen JH, Taddio A, Ilett KF, Begg EJ, Wallach I, Ito S.

Population PK modeling and simulation based on fluoxetine and norfluoxetine concentrations in milk: A milk concentration-based prediction model.

Br J Clin Pharmacol. 78: 918-928. 2014

II. 副論文

なし

III. 参考論文

1. 田野島玲大, 本橋賢治, 家田敦子, 兵 理絵, 富田直人, 藤澤 信, 石ヶ坪良明 : 60 歳以上の造血器悪性腫瘍に対して施行した臍帯血移植の 3 例. *横浜医学*56, 201-207, 2005

2. 田野島玲大, 齊藤修治, 辰巳健志, 成井一隆, 池 秀之, 今田敏夫
特発性血小板減少性紫斑病に併発した S 状結腸癌に対し免疫グロブリン療法と血小板輸血により手術を施行した 1 例.
*日本臨床外科学会雑誌*66(11), 2772-2777, 2005

3. Tanoshima R, Goto H, Yanagimachi M, Kajiwarara R, Kuroki F, Yokota S.
Graft versus leukemia effect against juvenile myelomonocytic leukemia after unrelated cord blood transplantation.
*Pediatr Blood Cancer.*50(3):665-7. 2008

4. 加藤宏美, 田野島玲大, 後藤晶子, 高橋浩之, 甲斐純夫
高度溶血発作をきたした低力価寒冷凝集素症.
*日本小児血液学会雑誌*22(1), 47-51, 2008

5. 田野島玲大, 堤 晶子, 山口和子, 加藤宏美, 齋藤千穂, 後藤晶子, 高橋浩之, 甲斐純夫
複視を契機に診断した Gradenigo 症候群の 1 例
*日本小児科学会雑誌*112(12), 1826-1830, 2008

6. Tanoshima R, Takahashi H, Hokosaki T, Yamaguchi K, Goto S, Kai S
Hemophagocytic lymphohistiocytosis in very young infants
Pediatr Blood Cancer 52(1):137-139,2009
7. Goto H, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Yanagimachi M, Fujii H, Yokota S, Komine H.
Chemo-sensitivity in a panel of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines, YCUB series, derived from children.
Leuk Res. 33(10):1386-91.2009
8. Goto S, Goto H, Tanoshima R, Kato H, Takahashi H, Sekiguchi O, Kai S.
Serum sickness with an elevated level of human anti-chimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura.
Int J Hematol. 89(3):305-9, 2009
9. 横須賀とも子, 田野島玲大, 加藤宏美, 柳町昌克, 梶原良介, 葉袋周, 田中文子, 藤井久紀, 後藤裕明, 宮城悦子, 山中正二, 横田俊平
JEB(carboplatin、etoposide、bleomycin)療法を施行した卵巣悪性胚細胞腫瘍の 4 例.
小児がん 47(1),111-115,2010
10. Tanoshima R, Goto H, Kato H, Yokosuka T, Yanagimachi M, Kajiwarara R, Fujii H, Tanaka F, Mamada Y, Ishiguro A, Yokota S:
FLAG for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children.
*日本小児血液学会雑誌*24, 139-143,2010
11. 後藤晶子, 後藤裕明, 田野島玲大, 加藤宏美, 葉袋周, 井崎桜子, 田中文子, 高橋浩之, 甲斐純夫: 全身照射あるいは頭蓋照射後に内頸動脈-中大脳動脈の高度狭窄と側副路(もやもや血管)の新生を認めた 3 例. *日本小児血液学会雑誌* 24 (4) , 214-218, 2010
12. Yanagimachi M, Naruto T, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwarara R, Fujii H, Tanaka F, Goto H, Yagihashi T, Kosaki K, Yokota S: Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on calcineurin inhibitor-related neurotoxicity after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 24(6):855-61, 2010

13. Kajiwarara R, Goto H, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Yokota S. Myeloperoxidase-positive acute leukemia with precursor B cell immunophenotype. *Leuk Lymphoma*. 52(3):525-7, 2011
14. Tanoshima R, Goto H, Kato H, Yokosuka T, Kajiwarara R, Yokota S. Fulminant Epstein-Barr virus-driven CD8 positive T-cell lymphoproliferative disorder with chromosomal abnormality. *Pediatr Blood Cancer*. 57(1):182.2011
15. 田野島玲大, 後藤裕明, 加藤宏美, 横須賀とも子, 梶原良介, 横田俊平: 小児造血幹細胞移植後の凝固障害に対するリコンビナントトロンボモジュリン製剤の安全性に関する検討.
日本小児臨床薬理学会雑誌 24(1),82-85, 2011
16. Tanoshima R, 't Jong WG, Merlocco A, Simpson J, Friedman NJ, Colantonio D, Koren G. A Child Exposed to Primidone Not Prescribed For Her. *Ther Drug Monit*. 35(2):145-149, 2013
17. Tanoshima R, Chandranipapongse W, Colantonio D, Stefan C, Nulman I. Acute Olanzapine Overdose in a Toddler: A Case Report. *Ther Drug Monit*. 35(5):557-9. 2013
18. Yokosuka T, Goto H, Fujii H, Naruto T, Takeuchi M, Tanoshima R, Kato H, Yanagimachi M, Kajiwarara R, Yokota S. Flow cytometric chemosensitivity assay using JC-1, a sensor of mitochondrial transmembrane potential, in acute leukemia.
Cancer Chemother Pharmacol. 72(6):1335-42. 2013
19. Yanagimachi M, Goto H, Kaneko T, Naruto T, Sasaki K, Takeuchi M, Tanoshima R, Kato H, Yokosuka T, Kajiwarara R, Fujii H, Tanaka F, Goto S, Takahashi H, Mori M, Kai S, Yokota S. Influence of pre-hydration and pharmacogenetics on plasma methotrexate concentration and renal dysfunction following high-dose methotrexate therapy.
Int J Hematol. 2013 Dec;98(6):702-7.
20. Yazdani-Brojeni P, Garcia-Bournissen F, Fujii H, Tanoshima R, Ito S. (4/5) Relative bioequivalence of amoxicillin dissolved in breast milk.
Arch Dis Child. 99(3):258-61. 2014

21. Burnett HF, Tanoshima R, Chandranipapongse W, Madadi P, Ito S, Ungar WJ. Testing for thiopurine methyltransferase status for safe and effective thiopurine administration: a systematic review of clinical guidance documents. *Pharmacogenomics J.* Dec;14(6):493-502. 2014
22. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther.* [Epub] Jun 5. 2015